原 著

進行胃癌への合併摘脾と免疫療法

岡山大学医学部第 1 外科

三 輪 恕 昭 小 島 啓 明 広 瀬 清
松 三 彰 守 山 稔 折 田 薫 三

COMBINED SPLENECTOMY AND IMMUNOTHERAPY FOR ADVANCED GASTRIC CANCER

Hiroaki MIWA, Keimei KOJIMA, Kiyoshi HIROSE, Akira MATSUMI,
Minoru MORIYAMA and Kunzo ORITA

The 1st Department of Surgery, Okayama, University Medical School

上中部進行胃癌 stage III, IV例に摘脾を併用し細胞性免疫能と予後をみた。摘脾は stage III胃癌にはむしろ逆効果だったが stage IV胃癌に延命をもたらした。摘脾と免疫療法についてみると、摘脾群では免疫療法の有無で生存率に差がなかったが、非摘脾群では stage IIIで免疫療法例に、stage IVで非免疫療法例に延命がみられた。細胞性免疫能は生存率をよく反映した。

I. はじめに

癌患者の治療成績向上のためには、多くの治療法を駆使した集学的治療が必要であろう。胃癌患者に対しては、現時点では手術が最も頼れる治療法であり、化学療法、免疫療法も活用され、加えて栄養の問題も上記の治療を十分に駆使する上で重要であろう。免疫療法はまだ新しい治療法であり、癌患者に抗腫瘍効果を与え、延命に導く成績も多くみられているが、その主体は現時点では免疫賦活剤を用いる非特異的免疫療法であり、われわれもその成果について報告してきている¹⁾。一方、担癌生体における脾臓はある時期には免疫抑制的に働くと考えられ、その時期での摘脾は抗腫瘍効果をもたらそう。われわれはすでに担癌マウスの早期の摘脾や、前期胃癌例での手術時の摘脾が抗腫瘍効果や延命をもたらすことを報告してきた²⁾³⁾。今回進行胃癌 stage III, IV例への合併摘脾（摘脾）の効果を非特異的免疫療法との併用の有無より検討し、興味ある結果を得たので報告する。

II. 研究対象および方法

対象：岡大第一外科に入院し胃全摘出術をうけた上中部胃癌で、手術時に脾臓摘出を併用した摘脾群は70例、非摘脾群は49例であり、stage III⁴⁾例では免疫療法

を行わなかった例が2～3倍と多かったが、stage IVでは免疫療法施行例と非施行例の例数がほぼ同じであった（表1）。

方法：免疫療法としては免疫賦活剤である levamisole (LMS) を用い、手術3日前より1日150mgを連続3日間、隔週毎と可能なかぎり長期に亘って投与した。化学療法は主として mitomycin C, FT-207 の MF 療法を用いた。

細胞性免疫能としては末梢血リンパ球数、末梢血リンパ球の PHA に対する幼若化率⁶⁾、PPD 皮膚反応⁷⁾、PHA 皮膚反応⁸⁾を用いた。

III. 結 果

1. No. 10, No. 11 へのリンパ節転移率

上中部胃癌 stage III, IV胃全摘例の No. 10リンパ節への転移率は非摘脾群で5.6%であるのに対し、摘脾群では32.5%と圧倒的に高率であった。No. 11へのリンパ節転移率は前者で41.7%であり、後者では33.3%と前者でやや高かった。全体的には摘脾群にはリンパ節転移が多く、そのために摘脾したといえる（図1）。

2. 細胞性免疫能に与える効果

stage III, IV胃癌全体の細胞性免疫能の変動を手術前と術後1カ月で、リンパ球 PHA 幼若化率、リンパ球

表 1 研究対象

(Jan. 1965~Dec. 1980)

Upper and middle gastric cancer	With splenectomy Immuno-chemotherapy			Without splenectomy Immuno-chemotherapy		
	+	-	Total	+	-	Total
stage III	16	28	44	10	28	38
stage IV	13	13	26	5	6	11
Total	29	41	70	15	34	49

図 1 No. 10, No. 11 リンパ節転移陽性率

数, PPD 皮膚反応, PHA 皮膚反応でみた。

リンパ球 PHA 幼若化率は非摘脾群で手術前が $36.6 \pm 12.6\%$, 術後 1 カ月で $45.2 \pm 11.5\%$, 摘脾群で前者が $37.7 \pm 12.7\%$, 後者が $43.1 \pm 11.5\%$ と両群ともに術後にやや上昇した。リンパ球数は非摘脾群で前が $3055 \pm 1422/\text{mm}^3$, 後が $2033 \pm 746/\text{mm}^3$ と下降したが, 摘脾群では前が $2434 \pm 1495/\text{mm}^3$, 後が $2380 \pm 669/\text{mm}^3$ と変動がなかった。PPD 皮膚反応は非摘脾群で前が $16.7 \pm 12.1\text{mm}$, 後が $13.2 \pm 11.1\text{mm}$, 摘脾群では前が $26.1 \pm 18.2\text{mm}$, 後が $18.2 \pm 22.4\text{mm}$ と共に軽度低下した。また PHA 皮膚反応は非摘脾群で前が $45.0 \pm 5.0\text{mm}$, 後が $34.7 \pm 11.5\text{mm}$, 摘脾群で前が $43.7 \pm 23.1\text{mm}$, 後が $31.9 \pm 15.0\text{mm}$ と術後でやや低下した。全体的に細胞性免疫反応の術前後の変動は摘脾の有無で変わらなかった (図 2)。

stage IV 胃癌だけについてみると, リンパ球 PHA 幼若化率は非摘脾群で前が $38.9 \pm 12.1\%$, 後が $46.6 \pm 5.0\%$, 摘脾群で前が $35.5 \pm 3.7\%$, 後が $43.3 \pm 14.0\%$ と共にやや上昇, リンパ球数は非摘脾群で前が $3136 \pm 1678/\text{mm}^3$, 後が $2090 \pm 1017/\text{mm}^3$, 摘脾群で前が $2135 \pm 1027/\text{mm}^3$, 後が $2222 \pm 680/\text{mm}^3$ と非摘脾群で術後に低下した。また, PPD 皮膚反応は非摘脾群で前

図 2 stage III, IV 胃癌例の手術前後の細胞性免疫能の変動

が $13.7 \pm 17.6\text{mm}$, 後が $10.0 \pm 20.3\text{mm}$ と摘脾群で上昇した。stage IV 胃癌全体では, 摘脾群の細胞性免疫反応は術後に上昇する傾向にあった (図 3)。

3. stage III 胃癌例の生存率

stage III 胃癌例の生存率を非摘脾群と摘脾群で術後 4 年までみた。非摘脾群 38 例の 1, 2, 3, 4 年生存率は各 81.6% , 51.2% , 35.7% , 28.9% であり, 摘脾群でのそれは各 65.0% , 43.8% , 30.3% , 26.3% と後者で低値を示した (図 4)。

stage III 胃癌例を摘脾の有無の上に更に免疫療法の有無で分けて各々の生存率を比較検討した。まず非摘脾群について, 免疫療法非併用例, 併用例の同じく術後 4 年までの生存率をみると, 前者では各 78.6% , 47.2% , 28.3% , 28.3% であり, 後者では 90.0% , 66.6% , 66.6% , 66.6% と, 摘脾をしない時は免疫療法が生存率を高めた。次いで摘脾群について同様に検討した結果では, 非免疫療法例では各 70.4% , 40.6% , 29.0% , 24.2% , 免疫療法例では各 53.8% , 38.4% , 38.4% , 38.4% と, 摘脾をした時には免疫療法の有無で差がなかった (図 5)。

図 3 stage IV胃癌例の手術前後の細胞性免疫能の変動

図 4 stage III胃癌例の摘脾の有無と生存率

4) stage IV胃癌例の生存率

stage IV胃癌例の摘脾の有無による生存率をみた。非摘脾群の術後 1, 2, 3, 4 年の生存率は各 36.4%, 18.2%, 9.1%, 摘脾群では各 52.9%, 43.7%, 43.7%, 27.8%と, stage III例とは逆に摘脾が生存率を上昇させた (図 6)。

またそれに免疫療法の有無をからませてみると, 非摘脾群では, 免疫療法を行わない例の術後 4 年までの生存率は各 50.0%, 33.5%, 33.5%, 16.8%, 免疫療法を併用すると各 20.0%, 0%, 0%, 0%と, 摘脾をしない時には免疫療法を行わない方が生存率が高かった。摘脾群についてみると, 免疫療法を行わなかつ

図 5 stage III胃癌例の摘脾と免疫療法の有無による生存率

た例での生存率は各 52.0%, 42.5%, 42.5%, 21.5%, 免疫療法を行なった例では各 53.8%, 35.9%, 35.9%, 35.9%で, 摘脾を行なった時には免疫療法の有無で生存率に大きな差がなかった (図 7)。

IV. 考 察

免疫療法は Mathé の acute lymphoblastic leukemia に対する BCG の著明な有効報告⁹⁾以来急速な進展をみせ, 今日日常の治療の中に定着しかけているといえよう。しかし, 免疫療法も本来目標とされる特異的免疫療法よりも免疫賦活剤を用いる非特異的免疫療法が主体を占めているのが実情であり, 免疫賦活剤の投与方法についてまだ検討の余地が多く残されている。

一方免疫療法, 特に免疫賦活剤を用いる非特異的免

図6 stage IV胃癌例の摘脾の有無と生存率

図7 stage IV胃癌例の摘脾と免疫療法の有無による生存率

疫療法を行う際に、免疫抑制的に働く臓器であるとされる脾臓の有無は大きな問題であろう。

脾臓は T-cell や B-cell の late maturation の場であり、ADCC に関与する抗体や killer cell の産生に関与し¹⁰⁾、suppressor T-cell を集積する¹¹⁾という。脾臓の液性免疫に与える影響は、種々の免疫グロブリンを分泌する抗体産生細胞により血清中の免疫グロブリン、特に IgM の増加をもたらすことである¹²⁾。細胞性免疫能に与える脾臓の役割はまだ明確ではないが、in vitro におけるリンパ球混合培養反応に影響をもたらさず、リンパ節細胞の羊赤血球に対する in vitro, in

vivo での反応に影響を与えず、同種皮膚移植での拒否反応に影響を与えないことなどが分っている^{13)~15)}。このように非癌での摘脾は末梢血の T-cell 数を減少、T-cell の mitogen に対する反応を低下させ、B-cell 数を増加させる¹⁶⁾。

担癌生体において脾臓が免疫抑制的に働いていることが知られている。Hellström ら⁷⁾は、あらかじめ摘脾したマウスにメチルコラントン (MC) 誘発肉腫を移植した場合、血清の blocking 活性の出現が抑制されていることをみており、岡田²⁾も、Ehrlich 癌細胞 5×10^6 個を移植する 7 日前または 5 日後に摘脾をするとマウスの所属リンパ節のマクロファージ遊走阻止活性の増強と腫瘍の退縮、消失をみている。また Meyer ら¹⁸⁾も、フィッシャー系ラット 10 週齢に摘脾し、3 週後に 3×10^6 個の Ward 結腸癌細胞を皮下移植して、摘脾マウスでは非摘脾群に較べてリンパ節細胞の MLC 反応の抑制が防止され、suppressor 活性が抑制されて、生存日数が著しく延長することをみている。また寺田¹⁹⁾は MCA 肉腫を移植する 3 日前に摘脾しておくことと延命がみられるとしている。腫瘍細胞移植前の摘脾が抗腫瘍効果をもたらす報告はこのようにならみられるが、今回の成績のように進行担癌生体での摘脾の効果を示したのは Yu ら²⁰⁾の報告をみるにすぎない。彼らは Winn の assay を用いて担癌早期とともに末期の脾臓にも免疫抑制作用が強く、摘脾が有効であろうことを報告している。

臨床的には、われわれはすでに前期胃癌 stage I, II 例には摘脾が有効なることを報告したが²¹⁾、上中部胃癌では脾門部リンパ節が所属リンパ節であり、十分なリンパ節郭清を行うためには摘脾を併用すべきことが多い²¹⁾。しかし結果的にはリンパ節転移の可能性の高いものに摘脾を行うことが多く、よって摘脾群の予後が悪いかの印象が強かった。免疫学的パラメーターで摘脾の影響をみると、われわれの成績では摘脾の効果のなかった stage III 胃癌では摘脾群の細胞性免疫能は対照群と差がなかったが、摘脾が有効な stage IV では摘脾群のパラメーターの値が対照群のそれより術後に増強した。生存率でみると、背景因子をそろえた今回の検討では、進行胃癌 stage IV でも摘脾が有効となった。このような報告は免疫学的観点より藤本²²⁾が、手術上の観点より武藤²³⁾が述べているが、われわれの成績でも stage III 胃癌では摘脾はむしろ逆効果で、今後への問題も多い。

摘脾と免疫療法との両方についてみると、摘脾が無

効な stage III胃癌では非摘脾群で免疫療法を行なった例の生存率が高く、摘脾が有効であった stage IV胃癌では非摘脾群で免疫療法を行わなかった例の生存率が高かったという今回の成績の解析はまだ充分でなく、今後、更に検討をすすめたい。

参考文献

- 1) 三輪恕昭, 小野二三雄, 守山 稔他: 胃癌免疫化学療法の効果の検討—術後 2 年間の経過追求—, 日消外会誌, 14: 1294—1299, 1981.
- 2) 湯村正仁, 林 茂夫, 岡田 剛他: 癌免疫療法, (2) 脾合併切除を併用した癌免疫療法の可能性について, 日外会誌, 76: 1076—1078, 1975.
- 3) 岡田 剛: 摘脾の腫瘍増殖と細胞性免疫能に及ぼす影響に関する実験的研究, 岡山医会誌, 92: 39—51, 1980.
- 4) 胃癌研究会: 外科・病理. 胃癌取り扱い規約, 金原出版, 1979.
- 5) 三輪恕昭, 折田薫三: 免疫賦活剤 levamisole の細胞性免疫能賦活効果, 日癌治会誌, 16: 1231—1238, 1981.
- 6) 三輪恕昭, 折田薫三: リンパ球幼若化率による消化器癌患者免疫能の長期検索, 臨床外科, 32: 891—896, 1977.
- 7) 三輪恕昭, 福田範三, 小川 潔他: リンパ球幼若化率, ツベルクリン反応, DNCB 反応による癌進行度の判定, 外科, 36: 477—482, 1975.
- 8) 螺良英郎, 久野梧郎, 曾根三郎他: 癌免疫化学療法における皮膚反応, 癌の免疫化学療法—基礎と臨床—, 井口 潔, 服部孝雄編, 南山堂, p. 14—25, 1980.
- 9) Mathé, G., Amiel, J.L., Schmarzenberg, L., et al.: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*, 1: 697—699, 1969.
- 10) Weissman, I., Lannin, D., Jerabek, L., et al.: Cellular immunity to heterologous erythrocytes in vitro. I. The role of surface-adherent cells and specific mediators in an effector mechanism. *Cell. Immunol.*, 7: 222—236, 1973.
- 11) Slavin, S. and Strober, S.: Induction of allograft of tolerance after total lymphoid irradiation (TLI): Development of suppressor cells of the mixed lymphocyte reaction (MLR). *J. Immunol.*, 123: 942—946, 1979.
- 12) Wortis, H.H., Dressor, D.W. and Anderson, H. P.: Antibody production studied by means of the localized haemolysis in Gel (LHG) assay. *Immunology*, 17: 93—110, 1969.
- 13) Kubai, L. and Auerbach, R.: Neonatal splenectomy: Absence of runting in mice. *Nature (London)*, 217: 360, 1968.
- 14) Hoody, J.K. and Reed, N.D.: Neonatal splenectomy and survival in mice. *Nature (London)*, 217: 1056—1057, 1968.
- 15) Claret, I., Morales, L. and Montaner, A.: Immunological studies in the postsplenectomy syndrome. *J. Pediat. Surg.*, 10: 59—64, 1975.
- 16) Slavin, S., Zan-Bar, I. and Strober, S.: Long term effect of splenectomy on immunocompetent cells of adult mice. *Cell. Immunol.*, 55: 444—455, 1980.
- 17) Hellström I., Hellström, K.E. and Sjögren, H.: Serum mediated inhibition cellular immunity to methylcholanthrene-induced murine sarcomas. *Cell. Immunol.*, 1: 18—30, 1970.
- 18) Meyer, J., Argyris, B.F., Meyer, J.A., et al.: Splenectomy, suppressor cell activity, and survival in tumor bearing rats. *J. Surg. Res.*, 29: 527—532, 1980.
- 19) 寺田信国, 松本仁志, 園山輝久他: 脾剝の担癌生体に及ぼす影響に関する研究. 第81回日外総会記事, p. 339, 1981.
- 20) Yu, S., Lannin, D.R., Tsui-Collins, A.L., et al.: Effect of cyclophosphamide on mice bearing methylcholanthrene induced fibrosarcoma. *Cancer Res.*, 40: 2756—2761, 1980.
- 21) 大橋一郎, 高木国夫, 太田博俊他: 進行胃癌における脾脾合併切除の意義—とくにリンパ節転移について—, 日外会誌, 12: 993—999, 1979.
- 22) 藤本 茂, 高橋 誠, 南 智仁他: 進行胃癌における脾合併切除の検討—とくに免疫学的検討—, 日消外会誌, 12: 976—982, 1979.
- 23) 武藤輝一, 川口正樹, 田中乙雄他: 合併脾摘の適応. 第18回日消外総会記事, p. 758, 1981.